

Короткий курс предоперационной лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, локальной гипертермией и пролонгированным интервалом до операции в лечении рака прямой кишки: исследование II фазы

А.О. Расулов, С.С. Гордеев, В.А. Иванов, Ю.А. Барсуков, А.Г. Малихов,
А.Б. Байчоров, С.И. Ткачёв, Е.Н. Козак

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Сергей Сергеевич Гордеев ss.netoncology@gmail.com

Цель исследования — установить эффективность и безопасность проведения короткого курса лучевой терапии с одновременным приемом капецитабина, внутриполостной гипертермией и отсроченного хирургического лечения в плане неoadъювантной терапии рака прямой кишки.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты с первичными опухолями прямой кишки с клиническими стадиями T2–3N0–2M0. Все больные получали короткий курс лучевой терапии суммарной очаговой дозой 25 Гр фракциями по 5 Гр на фоне приема капецитабина, метронидазола и локальной гипертермии. Капецитабин назначали в дозе 1000 мг/м² 2 раза в сутки в 1–14-й дни. Локальную гипертермию проводили в течение 60 мин при температуре 41–45 °С в 3–5-й дни. Метронидазол в составе полимеразной композиции в дозе 10 г/м² назначали ректально в 3-й и 5-й дни. Хирургическое лечение выполняли не ранее чем через 4 нед после окончания неoadъювантного лечения. Первичной целью исследования стала регистрация частоты полных морфологических ответов. Вторичные цели включали оценку токсичности неoadъювантного лечения, регрессии опухоли, результатов хирургического вмешательства и отдаленных результатов.

Результаты. В исследование был включен 81 пациент. У 10 (12,3 %) регистрировалась токсичность III степени, у 1 (1,2 %) — IV степени. Сфинктеросохраняющие операции были выполнены 78 (96,3 %) больным. Послеоперационная летальность отсутствовала. У 11 (13,8 %) пациентов зарегистрированы послеоперационные осложнения. У 16 (19,8 %) пациентов отмечен полный морфологический ответ (pCR). Медиана времени наблюдения составила 40,9 мес, за этот период локальных рецидивов не отмечено. У 10 (12,3 %) больных развились отдаленные метастазы. Трехлетняя общая выживаемость составила 97 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость — 85 %.

Выводы. Короткий курс лучевой терапии в комбинации с химиотерапией, радиомодификаторами и пролонгированным интервалом до хирургического вмешательства является безопасным методом лечения рака прямой кишки и может приводить к частоте регресса опухоли, сопоставимой с пролонгированным курсом химиолучевой терапии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, химиолучевая терапия, регресс опухоли, радиомодификация

DOI: 10.17650/2220-3478-2016-6-4-24-30

Preoperative short-course radiotherapy combined with chemotherapy, local hyperthermia and delayed surgery in treatment of rectal cancer: phase II trial

A.O. Rasulov, S.S. Gordeev, V.A. Ivanov, A.G. Malikhov, Yu.A. Barsukov, A.B. Baichorov, S.I. Tkachev, E.N. Kozak

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate efficacy and safety of the short-course radiotherapy combined with capecitabine chemotherapy, intracavitary hyperthermia and delayed surgical treatment as neoadjuvant therapy of rectal cancer

Materials and methods. Patients with T2–3N0–2M0 newly diagnosed rectal cancer were included. All patients received short-course radiotherapy with total dose of 25 Gy in several fractions of 5 Gy each, along with capecitabine and metronidazole therapy and local hyperthermia. Capecitabine (1000 mg/m²) was administrated twice daily on days 1–14. Local hyperthermia (41–45 °C, 60 min) was applied on days 3–5. Metronidazole (10 g/m² per rectum) was given on days 3 and 5. Patients underwent surgical treatment not earlier than 4 weeks after neoadjuvant therapy completion. The primary endpoint of the study was assessment of pathologic complete response rate. Secondary endpoints included evaluation of neoadjuvant treatment toxicity, tumor regression, surgical treatment results and oncological results.

Results. 81 patients were enrolled. 10 of them (12.3 %) were found to have grade III toxicity, 1 (1.2 %) — grade IV toxicity. Sphincter preservation surgery was carried out in 78 (96.3 %) patients. Postoperative mortality was 0 %. Postoperative complications were registered in 11 (13.8 %) cases. Pathologic complete responses (pCR) were observed in 16 (19.8 %) patients. Median follow-up time was 40.9 months.

Distant metastases developed in 10 (12.3 %) patients. Three-year overall survival rate was 97 %, three-year relapse-free survival rate was 85 %.

Conclusion. Short-course radiotherapy combined with chemotherapy, radiomodifiers and delayed surgical treatment is a safe method for rectal cancer treatment; its results are comparable with the results of prolonged chemoradiotherapy course in terms of tumor regression frequency.

Key words: rectal cancer, chemoradiotherapy, tumor regression, radiomodification

Введение

Так называемый короткий курс предоперационной лучевой терапии (ЛТ) (5×5 Гр) широко применяется в Европе [1] и является более удобным для пациентов и экономически выгодным по сравнению с пролонгированной ЛТ. Однако по причине ограниченного эффекта в отношении регрессии опухоли и возможных отсроченных осложнений он в большинстве случаев не применяется в США и некоторых других странах [2, 3]. В эру тотальной мезоректумэктомии повышение выживаемости за счет использования предоперационной ЛТ резектабельного рака прямой кишки весьма спорно, тогда как уменьшение размеров новообразования и локальный контроль, которые чаще достигаются при помощи химиолучевой терапии (ХЛТ), являются основными целями неoadъювантного лечения [4]. Тем не менее в нескольких исследованиях [5, 6] была показана возможность сочетания короткого курса ЛТ и химиотерапии (ХТ). Возможно, что данная комбинация с увеличением интервала до хирургического лечения может сочетать в себе как удобство для пациента и экономическую выгоду, характерные для короткого курса ЛТ, так и выраженную регрессию опухоли, и локальный контроль, которые достигаются при пролонгированных курсах ХЛТ. Более того, увеличение временного интервала до хирургического вмешательства может решить проблему повышенного риска периоперационных осложнений, связанных с проведением короткого курса ЛТ [7, 8]. Однако из-за отсутствия данных клинических исследований такой вариант до сих пор не рассматривался большинством специалистов.

Локальную гипертермию в сочетании с аппликациями метронидазола в высоких дозировках использовали в нашем учреждении с 2002 по 2013 г. в рамках научного исследования. Было установлено, что такая комбинация с различными режимами ЛТ безопасна и потенциально может усиливать регрессию опухоли без увеличения токсичности [9, 10]. Локальная гипертермия способна усилить ответ на лечение и в первичной опухоли, и в пораженных лимфатических узлах [11].

Нашей целью было показать возможность комбинации традиционного короткого курса ЛТ суммарной очаговой дозой 25 Гр фракциями по 5 Гр с локальной гипертермией и ХТ капецитабином и выяснить, сопоставима ли частота полных морфологических ответов этого метода по сравнению со стандартной ХЛТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии включения пациентов. Проведено проспективное нерандомизированное исследование II фазы. Для расчета размера выборки взяли частоту полных морфологических ответов в 1 %, характерную для короткого курса ЛТ в качестве нулевой гипотезы. Для определения увеличения частоты полных морфологических ответов на 14 % (15 % против 1 %) при использовании предложенной схемы с достоверностью 5 % и мощностью 90 % необходимо было включить не менее 79 пациентов (включая 5 % возможную потерю данных). Рак прямой кишки определялся как опухоль с дистальной границей на расстоянии до 15 см от анокутанной линии при измерении ригидным ректоскопом. Были определены основные критерии включения: гистологически верифицированные первичные резектабельные опухоли прямой кишки cT3N0M0, cT2–3N1–2M0 или низко расположенные (< 5 см от анокутанной линии) опухоли cT2N0M0. Другими критериями включения были статус по шкале Карновского > 70 %, отсутствие синхронных или метасинхронных злокачественных образований, уровень гемоглобина > 90 г/л, уровень лейкоцитов в крови $> 3 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов $> 100 \times 10^9$ /л, уровень креатинина в крови > 150 мкмоль/л и уровень билирубина крови < 30 мкмоль/л. Пациенты, получавшие ХТ или ЛТ до исследования, исключались из него. Другими критериями исключения были: беременность или кормление грудью, сопутствующие заболевания, включавшие нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда за последние 5 лет, нарушения ритма сердца, наличие неврологических или психических заболеваний, воспалительные заболевания кишечника и иные декомпенсированные тяжелые заболевания, препятствовавшие назначению ХТ и ЛТ. У каждого участника исследования было получено информированное согласие.

Исследования перед лечением включали: пальцевое ректальное исследование, колоноскопию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием, ирригоскопию и рентгенографию органов грудной клетки. Некоторым пациентам также проводили трансректальное УЗИ и КТ органов грудной клетки. КТ органов малого таза и/или трансректальное УЗИ использовали для стадирования заболевания до 2011 г. После 2011 г. с этой целью рутинно применяли

магнитно-резонансную томографию (МРТ) с высокой разрешающей способностью. МРТ после лечения рутинно не выполняли.

Схема терапии. Всем пациентам проводились ЛТ суммарной очаговой дозой 25 Гр фракциями по 5 Гр в течение 5 дней. До 2011 г. больным выполняли 3D-конформную ЛТ с энергией фотонов 6 МэВ. Объем облучения включал первичную опухоль, мезоректальные, пресакральные, внутренние подвздошные и запирающие лимфатические узлы. С 2011 г. началось практическое применение ЛТ с модулированной интенсивностью (intensity-modulated radiation therapy, IMRT). В течение 2011–2013 гг. все пациенты получали IMRT в тех же дозах, что и раньше. Оконтуривание мишеней и критических органов проводили по рекомендациям № 50 Международной комиссии по радиологической защите. Оконтуривание определяемого опухолевого объема мишени (GTV) проводили на каждом аксиальном срезе КТ на основании исследования МРТ до лечения. Для формирования планируемого объема мишени (PTV), который впоследствии редактировался врачами для предотвращения перекрытия критических органов, к GTV первичной опухоли и пораженных лимфатических узлов добавлялось автоматическое периферическое расширение зоны облучения на 1,5–2,5 см. Планы облучения были составлены из расчета 7–12 модулируемых полей с энергией фотонов 6–18 МэВ.

Все пациенты получали капецитабин перорально в дозе 1000 мг/м² 2 раза в день в 1–14-й дни после начала ЛТ. В 3–5-й дни за 1 ч до сеанса ЛТ проводили 60-минутные процедуры локальной гипертермии при температуре 41–45 °С с использованием аппарата «Яхта-4» с трансректальным аппликатором с частотой 433 МГц. Инвазивный контроль температуры осуществлялся в режиме реального времени. Проведение локальной гипертермии планировалось всем пациентам, однако по техническим причинам имелись индивидуальные расхождения. Аппликации полимерной композиции с метронидазолом в дозе 10 г/м² в прямую кишку перед сеансами гипертермии и ЛТ проводили в 3-й и 5-й дни в течение 3–5 ч. Полимерная композиция состояла из метронидазола (20 %), альгината натрия (5 %), диметилсульфоксида (2 %) и дистиллированной воды (73 %).

Интервал между завершением ЛТ и хирургическим лечением был не менее 4 нед (4–10 нед), однако он мог варьировать в зависимости от состояния пациента и медицинских обстоятельств. После лапаротомии и ревизии органов брюшной полости принимали окончательное решение об объеме операции: чрезбрюшинная резекция прямой кишки, низкая чрезбрюшинная резекция прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки с формированием колоанального анастомоза, операция по Гартману или брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Превентивную колостому рутинно не формировали.

Вычисления и анализ результатов. Оценивали следующие результаты лечения: токсичность ХЛТ по шкале NCI–CTC v. 3.0, интраоперационные и послеоперационные осложнения, частоту сфинктеросохраняющих операций, патоморфоз опухоли (по О. Dworak), частоту рецидивирования и отдаленного метастазирования, общую и безрецидивную выживаемость. Все случаи полного морфологического ответа прошли дополнительный пересмотр вторым независимым морфологом. Сравнение частоты полных морфологических ответов производили согласно критерию χ^2 . Безрецидивная выживаемость была определена как время между включением в протокол и моментом прогрессирования заболевания или смертью пациента. Больные, выбывшие из наблюдения в течение 6 или более месяцев после завершения лечения, были цензурированы по дате последнего обследования. Общая выживаемость определялась как время между включением в исследование и смертью. Общую и безрецидивную выживаемость вычисляли методом Каплана–Мейера. Все вычисления производили с помощью программного обеспечения Statistica (Statsoft, США), версия 7.1.

Результаты

В период с 2009 по 2013 г. в исследование был включен 81 пациент. Один пациент с достигнутым полным клиническим ответом отказался от хирургического лечения и продолжил лечение в соответствии с тактикой наблюдения и ожидания. Демографические данные и основные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Всем пациентам проведены аппликации метронидазолом, но по техническим причинам в 30 (37 %) случаях локальная гипертермия выполнена не была, наиболее часто – в связи с ограничениями трансректального аппликатора: высокое расположение опухоли (> 12 см от края ануса) у 11 из 30 больных и стенозирующие опухоли прямой кишки у 15. Вторая аппликация метронидазола была пропущена у 8 (9,9 %) пациентов в связи с рвотой III–IV степени ($n = 5$) или диареей III степени ($n = 3$). Сфинктеросохраняющие операции были выполнены 78 (96,3 %) пациентам.

Токсичность. Все пациенты завершили неoadъювантное лечение согласно протоколу исследования (табл. 2). Токсичность I–II степени зарегистрирована у 28 (34,6 %) пациентов. У 10 (12,3 %) пациентов отмечена токсичность III степени, и у 1 (1,2 %) – рвота IV степени. Наиболее частые проявления токсичности III степени: диарея – у 7 (8,6 %) пациентов, тошнота – у 6 (7,4 %), рвота – у 4 (4,9 %) и проктит – у 3 (3,7 %).

В группах больных, которым проводили и не проводили локальную гипертермию, не зарегистрировано статистически значимой разницы проявлений токсичности III–IV степени (13,7 % против 13,3 %; $p = 0,96$).

Хирургические осложнения. В 3 (3,8 %) случаях зарегистрирована интраоперационная перфорация прямой кишки. В 1 (1,2 %) случае произошло кровотечение

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы пациентов

Показатель	n	%
Число пациентов	81	100
Пол:		
мужчины	34	42
женщины	47	58
Медиана возраста, лет	57	
Диапазон возраста, лет	24–79	
Гистологическое строение опухоли		
Высокодифференцированная аденокарцинома	5	6,2
Умеренно-дифференцированная аденокарцинома	60	74,1
Слизистая аденокарцинома	16	19,8
Расстояние от аноректальной линии, см		
0–5	19	23,5
5–10	37	45,7
10–15	25	30,9
Стадия cTNM		
cT2N0M0	7	8,6
cT3N0M0	30	37
cT2N+M0	1	1,2
cT3N+M0	43	53,1
Медиана времени до операции, нед:		
4–7	6	7,4
8–10	65	81,3
15	15	18,7
Вид операции		
Без операции (наблюдение и ожидание)	1	1,2
Чрезбрюшная резекция прямой кишки	35	43,2
Брюшно-анальная резекция прямой кишки	41	50,6
Интерсфинктерная резекция прямой кишки	1	1,2
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	2	2,5
Операция по Гартману	1	1,2

из поврежденной подвздошной вены, которое было успешно купировано. Иных интраоперационных осложнений не наблюдалось. Одновременная экстирпация матки по причине доброкачественного заболевания выполнена 3 (3,8 %) пациенткам. Одной больной из-за подозрения на врастание опухоли (не было подтверждено после гистологического исследования) была выполнена резекция влагалища. Тазовую лимфодиссекцию осуществили 2 (2,5 %) пациентам по причине диагностированных интраоперационно увеличенных лимфатических узлов (клеток опухоли в лимфатических узлах после гистологического исследования найдено не было в обоих случаях).

Таблица 2. Токсичность лечения (по NCI–CTC v. 3.0)

Осложнение	G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
Тошнота	54	10	11	6	—
Рвота	60	4	12	4	1
Диарея	49	5	20	7	—
Лейкопения	78	2	1	—	—
Повышение уровня ала- нинаминотрансферазы	80	—	—	1	—
Повышение уровня ас- партатаминотрансферазы	80	—	—	1	—
Проктит	73	3	2	3	—
Цистит	78	1	2	—	—

Таблица 3. Данные морфологического исследования

Стадия	n	%
R0	79	96,3
R1	3	3,7
урTNM:		
T0N0M0	16	20,0
T1N0M0	3	3,8
T2N0M0	13	16,3
T3N0M0	27	33,8
T2N1M0	4	5,0
T3N1M0	11	13,8
T3N2M0	6	7,5
Лечебный патоморфоз (по O. Dworak):		
IV	16	20,0
III	22	27,5
II	33	41,3
I	9	11,3

Послеоперационной летальности не зарегистрировано. Послеоперационные осложнения наблюдались у 11 (13,8 %) пациентов. Наиболее значимые из них включали: несостоятельность колоанального анастомоза — у 4 (5 %) больных, которым требовались повторная операция и формирование колостомы, спаечную кишечную непроходимость — у 2 (2,5 %) пациентов и эвентрацию — у 1 (1,2 %).

Инфекционные осложнения зарегистрированы у 3 (3,8 %) больных: инфицирование раны ($n = 2$) и тазовый абсцесс ($n = 1$). У 2 пациентов отмечена атония мочевого пузыря, успешно купированная после 10 курсов электромиостимуляции.

Не было отмечено достоверного различия в частоте послеоперационных осложнений у пациентов, получавших и не получавших локальную гипертермию (15,7 % против 10,0 %; $p = 0,738$).

Данные гистологического исследования. Резекцию в объеме R0 удалось выполнить 77 из 80 пациентов. Суммарно у 38 (47,5 %) пациентов зарегистрирован

полный или практически полный морфологический ответ (III и IV степени по классификации O. Dworak) и у 16 (20,0 %) зарегистрирован полный морфологический ответ, означавший отсутствие опухолевой ткани в удаленном препарате. У 21 (26,3 %) больного были обнаружены метастазы в лимфатические узлы, из них у 6 (7,5 %) — в 3 и более узлах.

Полные морфологические ответы у пациентов, хирургическое лечение которых проводилось через 4–7 нед, зарегистрированы в 12 (18,2 %) случаях против 4 (26,7 %) у больных с интервалом 8–10 нед ($p = 0,456$).

Не было выявлено разницы в частоте полных морфологических ответов между группами пациентов, которые получали или не получали локальную гипертермию (23,3 % против 19,6 %; $p = 0,78$).

Отдаленные результаты. В сроки до 1 года после операции потеряны для наблюдения 7 (8,6 %) больных. Медиана наблюдения составила 40,9 мес, за этот период не зарегистрировано локальных рецидивов; у 10 (12,3 %) развились отдаленные метастазы, из них у 6 ранее был установлен диагноз рака прямой кишки с верифицированными метастазами в лимфатические узлы. Трехлетняя общая выживаемость составила 97 %, 3-летняя безрецидивная выживаемость — 88,5 %.

Обсуждение

Настоящее исследование является первым за пределами Восточной Азии, продемонстрировавшим возможность комбинации короткого курса ЛТ с ХТ и пролонгированным интервалом до хирургического лечения. Согласно данным научной литературы, одним из главных опасений использования данного подхода является токсичность [2, 3]. В целях снижения побочных эффектов лечения N. Верри и соавт. предложили гиперфракционированный короткий курс ЛТ, ассоциированный с более низкой биоэквивалентной дозой [6]. Однако меньшая биоэквивалентная доза также может привести к меньшему ответу на лечение. В единственном известном нам исследовании, сообщавшем о попытке совместить ХТ с 5-фторурацилом и ЛТ 5×5 Гр, продемонстрированы высокая токсичность и низкий ответ на лечение [12].

В нашем исследовании частота возникновения токсичности III–IV степени тяжести сравнима с показателями, представленными в публикациях по пролонгированной ХЛТ (14,6–18,2 %), но выше, чем 3,2–5,4 % при проведении короткого курса ЛТ [13–15]. Проктит III степени зарегистрирован у 3 (3,7 %) пациентов, из них у 1 впоследствии развилась несостоятельность анастомоза. Использование метронидазола в качестве радиомодификатора могло внести вклад в развитие токсичности, особенно рвоты и тошноты, типичных при применении нитроимидазолов [16].

Многие авторы предполагают, что интервал перед хирургическим лечением является главным фактором,

связанным с регрессом опухоли и локальным контролем [17, 18]. D.A. Sloothaak и соавт. продемонстрировали, что период ожидания в 15–16 нед может быть оптимальным для развития максимального ответа на лечение после ХЛТ [19]. В нашем исследовании целевой интервал между завершением ЛТ и хирургическим лечением составил 4–6 нед, хотя у 18,5 % пациентов он составил 8–10 нед. По данным F. Petrelli и соавт., увеличение периода ожидания до 8 нед и более может привести к увеличению частоты полных морфологических ответов примерно на 6 % [20]. Мы не обнаружили значимой разницы в частоте морфологических ответов между группами пациентов, интервалы в лечении которых составили 4–7 и 8–10 нед. Однако во 2-й группе была отмечена тенденция к усилению регресса опухоли, и эта разница могла бы быть достоверной при большей численности пациентов в данной группе. В нашем исследовании частота полных морфологических ответов составила 20 % по сравнению с 7,1 % в группе короткого курса ЛТ с ХТ с интервалом ≥ 31 дня до хирургического лечения по данным N. Верри и соавт. [21] 8,0–11,8 % после короткого курса ЛТ и > 4 нед по данным D. Pettersson и соавт. [15, 22] и 10 % после короткого курса ЛТ и 8-недельного интервала по данным S. Faria и соавт. [23]. Эти показатели также являются сопоставимыми или более высокими, чем 16,1–20,0 %, которые приводятся в исследованиях при оценке стандартной ХЛТ [13, 24], в том числе для исследований, где использовалась комбинация ХЛТ с оксалиплатином [25, 26].

Различие около 12 % в частоте полных морфологических ответов в сравнении с другими исследованиями ЛТ с пролонгированным интервалом до хирургического лечения не может быть объяснено только сроками выполнения операции и должно также быть связано с более высокой дозой фторпиридинов и, возможно, с использованием радиомодификаторов.

Вклад радиомодификаторов в регрессию опухоли остается неясным и нуждается в изучении в рандомизированных исследованиях. Локальная гипертермия — новый многообещающий метод лечения рака прямой кишки [27], и ограниченное количество данных научных исследований показывает повышение регрессии опухоли при использовании этого метода [11, 28]. В нашем исследовании не было отмечено увеличения частоты полных морфологических ответов у подгруппы пациентов, которым проводили локальную гипертермию. Однако оно не предназначалось для определения отдельно роли локальной гипертермии в схеме лечения, а малое число пациентов не позволяет сделать окончательных выводов. Использование при гипертермии трансректального аппликатора может быть неоптимальным для больных раком прямой кишки. Практически треть (30 из 81; 37 %) пациентов в нашем исследовании не смогла получить локальную

гипертермию только по причине технических ограничений трансректального аппликатора.

Опубликованные данные о частоте рецидивов в современных исследованиях после внедрения техники тотальной мезоректумэктомии составляют 4,4–5,0 % в условиях использования комбинированного лечения [29, 30]. Однако полное отсутствие локальных рецидивов в течение 40 мес наблюдения должно быть связано не только со стандартизированной хирургической техникой, но также с эффективным комбинированным лечением.

Главное ограничение настоящего исследования — отсутствие рандомизации. Неясным остается вклад в достижение высокой частоты полных морфологических ответов на лечение использования капецитабина, радиомодификаторов или их комбинации. Дизайн исследования мог бы быть изменен, если за базовую частоту

полных морфологических ответов принять частоту, отмечаемую в исследованиях короткого курса ЛТ и пролонгированного интервала до хирургического лечения, но на момент начала нашей работы соответствующих данных опубликовано не было.

Заключение

Таким образом, наше исследование является первым демонстрирующим возможности достижения сопоставимых показателей лечебного патоморфоза после пролонгированного и короткого курсов предоперационной ХЛТ. Эти результаты должны быть подтверждены в рандомизированных исследованиях. Предложенная схема неoadъювантной терапии безопасна и выполнима и позволяет достичь хорошего локального контроля над заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Glimelius B., Tiet E., Cervantes A. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi81–8. DOI: 10.1093/annonc/mdt240.
- Fokstuen T., Holm T., Glimelius B. Postoperative morbidity and mortality in relation to leukocyte counts and time to surgery after short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer. *Radiother Oncol* 2009;93(2):293–7. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.08.034.
- Pettersson D., Glimelius B., Iversen H. et al. Impaired postoperative leucocyte counts after preoperative radiotherapy for rectal cancer in the Stockholm III Trial. *Br J Surg* 2013;100(7):969–75.
- Ceelen W., Fierens K., Van Nieuwenhove Y., Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124(12):2966–72. DOI: 10.1002/ijc.24247.
- Shin S.J., Yoon H.I., Kim N.K. et al. Upfront systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases. *Radiat Oncol* 2011;6:99. DOI: 10.1186/1748-717X-6-99.
- Beppu N., Matsubara N., Kakuno A. et al. Feasibility of modified short-course radiotherapy combined with a chemoradiosensitizer for T3 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2015;58(5):479–87. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000323.
- Kerr S.F., Norton S., Glynn-Jones R. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis. *Br J Surg* 2008;95(12):1534–40. DOI: 10.1002/bjs.6377.
- Jeong D.H., Lee H.B., Hur H. et al. Optimal timing of surgery after neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Korean Surg Soc* 2013;84(6):338–45. DOI: 10.4174/jkss.2013.84.6.338.
- Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиофикации. *Вопросы онкологии* 2008;54(3):350–3. [Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Knysh V.I. et al. Combined treatment for rectal cancer using different radiomodification means. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2008;54(3):350–3. (In Russ.)].
- Barsukov Y.A., Gordeyev S.S., Tkachev S.I. et al. Phase II study of concomitant chemoradiotherapy with local hyperthermia and metronidazole for locally advanced fixed rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15(9):1107–14. DOI: 10.1111/codi.12281.
- Kang M.K., Kim M.S., Kim J.H. Clinical outcomes of mild hyperthermia for locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2011;27(5):482–90. DOI: 10.3109/02656736.2011.563769.
- Yeo S.G., Oh J.H., Kim D.Y. et al. Preoperative short-course concurrent chemoradiation therapy followed by delayed surgery for locally advanced rectal cancer: a phase 2 multicenter study (KROG 10-01). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86(1):34–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.018.
- Bujko K., Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215–23.
- Gerard J.P., Conroy T., Bonnetain F. et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3–4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620–5.
- Pettersson D., Holm T., Iversen H. et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99(4):577–83. DOI: 10.1002/bjs.7796.
- Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007;25(26):4066–74.
- Wasserberg N. Interval to surgery after neoadjuvant treatment for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014;20(15):4256–62. DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4256.
- Evans J., Tait D., Swift I. et al. Timing of surgery following preoperative therapy in rectal cancer: the need for a prospective randomized trial? *Dis Colon Rectum* 2011;54(10):1251–9. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182281f4b.
- Sloothaak D.A., Geijssen D.E., van Leersum N.J. et al. Optimal time interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2013;100(7):933–9. DOI: 10.1002/bjs.9112.
- Petrelli F., Sgroi G., Sarti E., Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Published Studies. *Ann Surg* 2016;263(3):458–64. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000368.
- Beppu N., Matsubara N., Noda M. et al. The timing of surgery after preoperative short-course S-1 chemoradiotherapy with delayed

- surgery for T3 lower rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(12):1459–66. DOI: 10.1007/s00384-014-1997-5.
22. Pettersson D., Lorinc E., Holm T. et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972–8; discussion 978. DOI: 10.1002/bjs.9811.
23. Faria S., Kopek N., Hjal T. et al. Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for locoregionally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2014;16(2): O66–70. DOI: 10.1111/codi.12466.
24. Sirohi B., Barreto S.G., Patkar S. et al. Down-staging following neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Does timing of surgery really matter? *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;35(4): 263–6. DOI: 10.4103/0971-5851.144986.
25. Aschele C., Cionini L., Lonardi S. et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773–80. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4911.
26. O'Connell M.J., Colangelo L.H., Beart R.W. et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32(18): 1927–34. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7753.
27. De Haas-Kock D.F., Buijsen J., Pijls-Johannesma M. et al. Concomitant hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8(3):CD006269. DOI: 10.1002/14651858.CD006269.pub2.
28. Shoji H., Motegi M., Osawa K. et al. A novel strategy of radiofrequency hyperthermia (neothermia) in combination with preoperative chemoradiotherapy for the treatment of advanced rectal cancer: a pilot study. *Cancer Med* 2015;4(6):834–43. DOI: 10.1002/cam4.431.
29. Ngan S.Y., Burmeister B., Fisher R.J. et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827–33. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.9597.
30. van Gijn W., Marijnen C.A., Nagtegaal I.D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(6):575–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70097-3.